

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DEUTSCHES PATENT- UND MARKENAMT

® Off nlegungsschrift

_® DE 199 47 747 A 1

(21) Aktenzeichen: 22) Anmeldetag:

5. 10. 1999 (3) Offenlegungstag: 12. 4.2001

(5) Int. Cl.7: A 61 K 31/485 A 61 P 13/02

(1) Anmelder:

Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

② Erfinder:

199 47 747.7

Christoph, Thomas, Dr., 52080 Aachen, DE; Friderichs, Elmar, Dr., 52223 Stolberg, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

> WO 98 46 216 A1 WO 93 15 062 A1

WIEBALCK, A., u.a.: Sind Tramadol-Enantiomere für die postoperative Schmerztherapie besser geeignet als das Racemat? In: Der Anaesthesist 5/98, S.387-394;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- (4) Verwendung von (+)-Tramadol, O-Demethyltramadol bzw. (+)-O-Demethyltramadol zur Therapie der Harninkontinenz .
- Die Erfindung betrifft die Verwendung von (+)-Tramadol bzw. O-Demethyltramadol, dabei insbesondere (+)-O-Demethyltramadol, als freie Basen und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von (+)-Tram methyltramadol, als freie Basen und/oder in Form physi zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harni-Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninko

Harninkontinenz ist der unwillkürliche Harnabgang Harnblase den Druck übersteigt, der zum Schließen, de höhter interner Blasendruck (z. B. durch Detrusorinstat erniedrigter Sphinkterdruck (z. B. nach Geburt oder ch Der Detrusor ist die grob gebündelte mehrschichtige führt, der Sphinkter der Schließmuskel des Harnleiters nannte Überflußinkontinenz (z. B. bei benigner Prostat schädigungen) auf. Näheres dazu findet sich bei Chutk-

Harndrang ist der auf Harnentleerung (Miktion) abz rung an die Blasenkapazität (bzw. bei deren Überschrei nem vermehrten Harndrang versteht man dabei insbess schmerzhaften Harndrangs bis hin zum sog. Harnzwansachen können Harnblasenentzündungen und neurogei

15

45

Vermehrter Harndrang wie auch Harninkontinenz welicher Bedarf bei von diesen Indikationen betroffenen

Üblicherweise werden vermehrter Harndrang und i handelt, die an den Reflexen des unteren Harntraktes i Meistens sind dies Medikamente, die eine hemmende verantwortlich ist, haben. Diese Medikamente sind z din, trizyklische Antidepressiva wie Imipramin oder i sondere den Widerstand des Harnleiters oder des Bla-Ephedrin, zu β-Adrenorezeptoren wie Clenbutarol od methylpiperazine und -piperidine, sind für diese Indik

Die WO 98146216 zeigte erstmals, daß in den Indik Tramadol eingesetzt werden kann. Tramadol – (1RS, – ist ein Razemat und ein bekanntes zentral wirksam Opioide bekannten Nebenwirkungen hervorruft (J. Pl

Bei den hier in Frage kommenden Indikationen ist medikamentöse Anwendungen handelt und sich die 1 tika eingesetzt werden, einer sehr unangenehmen, abe – noch mehr als bei Analgetika – darauf zu achten, Ne gen das andere tauschen.

Auch die Anwendung von Tramadol ist, auch wen in Abhängigkeit von der Dosis mit einigen, zum Teil uner dauerhaften Harninkontinenzbehandlung auch au die Verwendung des Razemates Tramadol in dieser Ir rigeren Dosierungen Wirkung auf die Blasenfunktion rapeutische Dosierungen – insbesondere bei bestimn gen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, bzw. Harninkontinenz hilfreich sind und bevorzugt; als aus dem Stand der Technik bekannt.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß (4 sitzt und demzufolge gut zur Behandlung entspreche geren Dosierungen als das Razemat.

Dementsprechend ist Erfindungsgegenstand die V siologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines aninkontinenz.

Tramadol ist ein Razemat und besteht aus gleicher bekannt, daß die Enantiomere von Tramadol ein vor (+)-Enantiomere zeichnet sich durch eine opiatartig ist, während beim (-)-Enantiomeren eine deutliche bei wurde für (+)- und (-)-Tramadol nachgewiesen, seitig verstärken (Raffa, R. et. al., 1993, J. Pharmac potente analgetische Wirkung von Tramadol auf die

Völlig abweichend von diesen Erfahrungen aus a Enantiomere in ihrer Wirkung auf die Blasenfunkti nur deutlich wirksamer als das Razemat sondern so cematmischung aus (+)- und (-)-Tramadol. Daraus same Stoff ist, sondern daß (-)-Tramadol nicht nur die Wirkung auf die Blasenfunktion von (+)-Tramadol.

So hat die Verwendung von (+)-Tramadol geger

DE 199 47 747 A 1

zemat (WO 98/46216), klare Vorteile, da erheblich niedriger dosiert werden kann, deutlich weniger als 50% der für Tramadol nötigen Dosierung. Entsprechend niedriger sind die Nebenwirkungen, da auch (–)-Tramadol zu diesen, insbesondere auch den analgetischen Wirkungen, beiträgt. Möglichkeiten zur Herstellung von (+)-Tramadol sind in Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28 (I), 114 (1978) und insbesondere bevorzugt in der DE 196 01 745 C1 beschrieben.

Bei der Verwendung von (+)-Tramadol ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, ausschließlich das (+)-Tramadol Enantiomere zu verwenden. Ein gegenüber dem (+)-Tramadol geringerer Anteil an (-)-Tramadol ist aber akzeptabel und darf

bei der erfindungsgemässen Verwendung enthalten sein.

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beanspruchten Verwendungen sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

10

25

35

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von O-Demethyltramadol und/oder seiner Enantiomeren, Diastereomeren, Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz. Bevorzugt ist dabei insbesondere die Verwendung von (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze. Tramadol bildet in vivo den Metaboliten O-Demethyltramadol, der gleichfalls als Enantiomerengemisch vorliegt. In Hinsicht auf analgetische Wirkungen haben Untersuchungen ergeben, daß sowohl die beiden Tramadol-Enantiomere als auch die beiden Enantiomere der Tramadolmetabolite an der analgetischen Wirkung beteiligt sind (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 260, 275 (1992); Arzneim. Forschung 38, 877 (1988)).

Überraschenderweise hatte auch das Razemat O-Demethyltramadol bereits bei niedrigen Konzentrationen eine deutliche Wirkung auf die Blasenfunktion. Bei genauerer Untersuchung der Enantiomere zeigte es sich, daß (–)-O-Demethyltramadol keine Wirkung auf die Blasenfunktion hatte bzw. im Razemat sogar hemmend wirkte, während (+)-O-Demethyltramadol für die gesamte Wirkung auf die Blasenfunktion verantwortlich und deutlich wirksamer war als das Razemat. Die Herstellung von O-Demethyltramadol als Razemat oder in Form der Enantiomeren ist aus EP 534 628 und WO 93/04675 bekannt. Die Herstellung des Enantiomers (+)-O-Demethyltramadol erfolgt bevorzugt nach dem in DE 196 01 744 C2 beschriebenen Verfahren.

Bei der Verwendung von (+)-O-Demethyltramadol ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, ausschließlich das (+)-O-Demethyltramadol Enantiomere zu verwenden. Ein gegenüber dem (+)-O-Demethyltramadol geringerer Anteil an (-)-O-Demethyltramadol ist aber akzeptabel und darf bei der erfindungsgemässen Verwendung enthalten sein.

Auch wenn die erfindungsgemässen Verwendungen lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit von Vorteil sein, neben (+)-Tramadol, O-Demethyltramadol oder (+)-O-Demethyltramadol auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Die Erfindung betrifft weiter Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, die als Wirkstoff wenigstens (+)-Tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthalten. In den entsprechenden Arzneimitteln ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, ausschließlich das (+)-Tramadol Enantiomere zu verwenden. Ein gegenüber dem (+)-Tramadol geringerer Anteil an (-)-Tramadol ist aber akzeptabel und darf in erfindungsgemässen Arzneimitteln enthalten sein.

Die Erfindung umfaßt ebenfalls Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, die O-Demethyltramadol und/oder seine Enantiomeren, Diasteroisomeren, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren, insbesondere (+)-Ö-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, enthalten. In den entsprechenden Arzneimitteln mit (+)-O-Demethyltramadol ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, ausschließlich das (+)-O-Demethyltramadol Enantiomere zu verwenden. Ein gegenüber dem (+)-O-Demethyltramadol geringerer Anteil an (-)-O-Demethyltramadol ist aber akzeptabel und darf in erfindungsgemässen Arzneimitteln enthalten sein.

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beanspruchten Verwendungen sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

Geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe im Sinne dieser Erfindung sind alle dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannten Stoffe zur Erreichung galenischer Formulierungen. Die Auswahl dieser Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder lokal appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Kautabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften oder Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Eine weitere Möglichkeit sind Suppositorien für die Anwendung im Rektum. Die Anwendung in einem Depot in gelöster Form, einer Trägerfolie oder einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete perkutane Applikationsformen. Beispiele für Hilfs- und Zusatzmitteln für die oralen Applikationsformen sind Sprengmittel, Gleitmittel, Binder, Füllmittel, Formtrennmittel, gegebenenfalls Lösungsmittel, Geschmacksstoffe, Zucker, insbesondere Trägermittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe, Antioxidantien etc. Für Suppositorien können u. a. Wachse bzw. Fettsäureester und für parenterale Applikationsmittel Trägerstoffe, Konservierungsmittel, Suspensionshilfsmittel etc. verwendet werden. Die an Patienten zu verabreichenden Wirkstoffmengen variieren in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart und dem Schweregrad der Erkrankung. Aus oral, rektal oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen verzögert freigesetzt werden. Bei der erfindungsgemäßen Indikation sind entsprechende Retard-Formulierungen, insbesondere in Form eines "Oncedaily"-Präparats, das nur einmal am Tag eingenommen werden muß, besonders bevorzugt.

Weiter bevorzugt sind Arzneimittel, die wenigstens 0,05 bis 90,0% des Wirkstoffes enthalten, insbesondere niedrige wirksame Dosierungen, um Neben- oder analgetische Wirkungen zu vermeiden.

Auch wenn die erfindungsgemässen Arzneimittel lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit von Vorteil sein, neben (+)-Tramadol, O-Demethyltramadol

DE 199 47 747 A 1

oder (+)-O-Demethyltramadol auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, bei dem (+)-Tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze verwendet wird, bzw. entsprechende Verfahren, in denen O-Demethyltramadol und/oder seine Enantiomeren, Diasteroisomeren, Basen oder Salze von, physiologisch verträglichen Säuren, insbesondere (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Farm physiologisch verträglicher Salze, verwendet werden/wird.

Das folgende Beispiel soll die Erfindung erläutern, ohne daß der Gegenstand der Erfindung darauf beschränkt wäre.

Beispiel

10

35

40

45

50

55

65

Es wurden cystometrische Untersuchungen an naiven, weiblichen Sprague-Dawley-Ratten nach der Methode von Ishizuka et. al. ((1997), Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 355: 787–793) durchgeführt. Drei Tage nach Implantation von Blasen- und venösen Kathetern wurden die Tiere im wachen Zustand, frei beweglich untersucht. Der Blasenkatheter wurde an einem Druckaufnehmer und eine Injektionspumpe angeschlossen. Die Tiere wurden in Stoffwechselkäfige gesetzt, die die Messung des Harnvolumens ermöglichten. Physiologische Kochsalzlösung wurde in die entleerte Blase infundiert (10 ml/Std.) und Blasendruck und Miktionsvolumen kontinuierlich aufgezeichnet. Nach einer Stabilisierungsphase wurde eine 20minütige Phase aufgezeichnet, die durch normale, reproduzierbare Miktionszyklen gekennzeichnet war. Im einzelnen wurden die folgenden Parameter bestimmt:

Miktionsdruck (micturition pressure MP, maximaler Druck während der Miktion), Basaldruck (basal pressure BP, niedrigster Druck während der Füllungsphase), Schwellendruck (threshold pressure TP, Blasendruck unmittelbar vor Miktion), Blasenkapazität (bladder capacity BC, Restvolumen nach vorhergehender Miktion plus Volumen der infudierten Lösung während der Füllungsphase), Miktionsvolumen (micturition volume MV, Volumen des abgesetzten Harns) und Restvolumen (Residual volume RV, Blasenkapazität abzüglich des Miktionsvolumens). Besonderes Augenmerk ist dabei auf den Schwellendruck zu richten, da eine Erhöhung eine wichtige therapeutische Wirkung bei den erfindungsgemässen Indikationen anzeigt, wie auch auf Residualvolumen und Miktionsvolumen.

Nach der Aufzeichnung von drei reproduzierbaren Miktionszyklen als Vorwert, wurden die Testsubstanzen (Tramadol, 10 mg/kg i. v.; (+)-Tramadol, 5 mg/kg i. v.; (-)-Tramadol, 5 mg/kg i. v.; Vehikel = 0,9% NaCl) appliziert und die Wirkung auf die cystometrischen Parameter 90 bis 120 Minuten aufgezeichnet. Im Wirkmaximum wurde der Mittelwert von 3 Miktionszyklen bestimmt und als prozentuale Veränderung gegenüber dem Vorwert dargestellt (Tabelle 1).

4

	micturition	threshold	basal pressure	bladder capacity	micturition	residual volume
	pressure	pressure	[cm H ₂ O]	[m]	volume	[lm]
	[cm H ₂ O]	[cm H ₂ O]	,		[m]	
Tramadol	v: 74 ± 5	v: 15.01 ± 1.32	v: 10.21 ± 1.03	v: 0.95 ± 0.06	v: 0.85 ± 0.05	v: 0.10 ± 0.02
10.0 mg/kg i.v. h: 66 ± 5	h: 66 ± 5	h: 25.50 ± 2.40*** h: 14.31 ± 1.89*	h: 14.31 ± 1.89*	h:0.78 ± 0.08	h: 1.13 ± 0.08**	h: 0.05 ± 0.005
(6=u)	Diff.: - 11%	Diff.: + 70%	Diff.: + 40 %:	Diff.: - 18 %	Diff.: + 33 %	Diff.: - 50%
(+)-Tramadol	v: 60 ± 4	v: 8.0 ± 1.10	v: 4.23 ± 0.35	v: 0.92 ± 0.08	v: 0.81 ± 0.07	v: 0.11 ± 0.02
5.0 mg/kg i.v.	h: 51 ± 7	h:19.20 ± 3.02**	h: 6.46 ± 1.13*	h: 0.90 ± 0.09	h: 1.18 ± 0.12***	h: 0.006 ± 0.003**
(6=∪)	Diff.: - 15%	Diff.: + 140%	Diff.: + 53 %	Diff.: - 2%	Diff.: + 46 %	Diff.: - 95 %
(-)-Tramadol	v: 69 ± 4	v: 7.32 ± 2.21	v: 4.12 ± 0.40	v: 1.19 ± 0.13	v: 1.07 ± 0.13	v: 0.12 ± 0.01
5.0 mg/kg i.v.	h: 59 ± 3*	h: 7.10 ± 0.44	h: 4.20 ± 0.30	h: 1.10 ± 0.09*	h: 1.01 ± 0.09	h: 0.10 ± 0.02
(n=10)	Diff.: - 15%	Diff.: - 3%	Diff.: + 2 %	Diff.: - 8 %	Diff.: - 6 %	Diff.: - 17 %

Tabelle 1: Beeinflussung der cystometrischen Parameter durch Tramadol und seine Enantiomere Angegeben sind Durchanderung im Vergleich zum Vorwert [%]; n entspricht der Anzahl der Versuche; Signifikanz (Student T-Test): * p < 0.05; ** p < schnittswerte mit Standardabweichung vor (v) und nach Anwendung (h) der Testsubstanz sowie die Differenz (Diff.), die Ver-0.01; *** p < 0.001.

Tramadol (10 mg/kg i. v.) zeigte hier den erwarteten Effekt. Es war ein deutlicher Anstieg des Schwellendrucks und

DE 199 47 747 A 1

des Basaldrucks unter Beibehaltung des Miktionsdrucks festzustellen. Die Blasenkapazität wurde nicht verändert, während das Miktionsvolumen erhöht und das Residualvolumen deutlich erniedrigt wurde. Dies alles spricht für eine positive Wirkung des Tramadol Razemats auf die Blasenfunktion, wie bereits aus der WO 98/46216 bekannt war. Bei der Untersuchung der beiden Enantiomere (jeweils 5 mg/kg i. v.) stellte sich hingegen heraus, daß nur das (+)-Enantiomer nicht aber das (-)-Enantiomer einen Effekt auf die Blasenparameter ausübt. Dabei übersteigt der Effekt von 5 mg/kg Tramadol den Effekt von 10 mg/kg razemischen Tramadol deutlich. Im Bereich des Schwellendrucks ist sogar die doppelte Wirkung festzustellen. Daraus läßt sich schließen, daß (+)-Tramadol Träger der Aktivität des Razemats ist und daß (-)-Tramadol im Racemat wahrscheinlich nicht nur unwirksam ist, sondern vermutlich sogar einen hemmenden Effekt hat.

Daher ist hier nachgewiesen, daß (+)-Tramadol eine deutlich bessere Wirkung auf die Blasenfunktion besitzt als das razemische Tramadol.

Patentansprüche

10

15

20

30

35

40

45

55

60

65

- 1. Verwendung von (+)-Tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.
- 2. Verwendung von O-Demethyltramadol und/oder seiner Enantiomeren, Diastereomeren, Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.
- 3. Verwendung von (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang bzw. Harninkontinenz.
- 4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß das Salz ein Hydrochlorid ist.
 5. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens (+)-Tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze sowie gegebenenfalls Zusatz-
- und/oder Hilfsstoffe.
 6. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens O-Demethyltramadol und/oder seine Enantiomeren, Diastereomeren, Basen oder Salze physiologisch verträg
 - licher Säuren sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.

 7. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.
 - 8. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz ein Hydrochlorid ist.